

Intramuskuläre Eisentherapie von
Eisenmangelanämien in der
Schwangerschaft und im Wochenbett

von

ANNEGRET BARTH

1961

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

Intramuskuläre Eisentherapie von Eisenmangelanämien
in der Schwangerschaft und im Wochenbett

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annegret Barth
aus
Bremerhaven

München 1961



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Referent: Professor Dr. G. Döring
2. Referent: Professor Dr. W. Bickenbach
Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 1961

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
1. Einleitung	1
2. Physiologie des Eisenstoffwechsels	1
3. Pathologie des Eisenstoffwechsels	4
4. Eisentherapie	
a. Allgemein	7
b. Geschichte der Eisentherapie	7
c. Die heute üblichen Eisenapplikationen unter besonderer Berücksichtigung der intramuskulären Eisentherapie	10
5. Eigene Untersuchungen	
a. Material und Methode	14
b. Ergebnisse	18
6. Diskussion	22
7. Zusammenfassung	27
8. Literaturverzeichnis	28

Einleitung.

Wenn die Definition: "Krankheiten sind Störungen des physiologischen Geschehens mit der Folge einer Minderleistung unseres Organismus" schon allgemein gilt, dann trifft sie in ganz besonderem Maße zu für die sehr verbreitete Eisenmangelkrankheit mit und ohne Anämie. Eisenverbindungen bilden den Angelpunkt der grundlegenden Energieaustauschreaktionen des Zellstoffwechsels. Unter Erläuterung einiger physiologischer und pathologischer Daten des Eisenstoffwechsels soll in dieser Arbeit über die intramuskuläre Eisentherapie des Eisen-defizites in Schwangerschaft und Wochenbett berichtet werden.

Physiologie des Eisenstoffwechsels.

Der erwachsene Mensch von etwa 70 kg Körpergewicht enthält in seinem Körper von dem lebensnotwendigen Spurenelement Eisen ca. 5,89 g. Das Eisen des Organismus ist in verschiedenen Verbindungen wie folgt verteilt (18):

Bluthämoglobineisen	3,25 g
Depoteisen	1,00 g
Myohämoglobineisen	0,60 g
Enzymeisen	<u>1,00 g</u>
	5,85 g

Bei dem Menschen wird somit das meiste Eisen für die Hämoglobinsynthese verbraucht. Der physiologische Eisenverlust durch Stuhl, Harn, Epithelabschilferung, Abstoßen von Haaren und Nägeln, beträgt täglich etwa 1 - 2 mg (43). Durch starken Schweißverlust kann sich dieser Betrag auf etwa 5 mg (30) täglich erhöhen. Dieser Eisenverlust wird durch unsere gängige Kost mit einem durchschnittlichen Eisengehalt von etwa 30 mg (43) täglich gewöhnlich ersetzt. Die Ausnutzung des Nahrungseisens ist weitgehend unabhängig von dem Eisengehalt der Nahrung. Entscheidend ist vielmehr das Eisen, das aus der Nahrung herauslösbar ist und in resorbierbare Form gebracht werden kann. Verschiedene Nahrungsbestandteile können, wie z. B. die Nahrungsphosphate durch Bildung nahezu undissoziierter Ferriphosphatkomplexe, die Eisenresorption wesentlich verschlechtern (30).

Die Salzsäure spielt beim Herauslösen des Eisens aus der Nahrung eine wichtige Rolle, aber auch organische Säuren und die Galle sollen dabei von Wichtigkeit sein (43). Alles Nahrungseisen ist ein Ferri-komplexeisen (7), das zu Fe^{II} -Ionen reduziert wird. Die Erhaltung der ionisierten Fe^{II} -Stufe wird im Magen durch die Salzsäure gewährleistet, bei der Passage in den Dünndarm durch die Gegenwart von Ascorbinsäure und durch andere Redoxsysteme. In dem oberen Duodenum findet die Resorption des Eisens statt.

Abb. 1 (25)

Abb. 1: Schematische, vereinfachte Darstellung von Resorption, Deponierung und Ausnutzung des Eisens.

Abb. 1 gibt vereinfacht den Weg des Eisens im Organismus wieder. Das zweiwertige Eisen wird in den Mucosazellen der Dünndarmwand an eine Eiweißkomponente, das Apoferritin, gebunden. Dieser Eiseneiweißkomplex, in dem das Eisen wieder in dreiwertiger Form wie in dem Nahrungseisen vorliegt, wird Ferritin genannt. Ferritin gibt zweiwertiges Eisen an das Blut ab. In dem Blut wird dieses Eisen an ein β 1-Globulin des Serums (Transferrin) gebunden. In diesem Eiweiß-Eisenkomplex, der die Transportform des Eisens in dem Blut darstellt, ist das Eisen wiederum dreiwertig. Der Komplex zerfällt leicht wieder in das β 1-Globulin und Fe^{II} . Dieses zweiwertige Eisen wird nun endlich zur Synthese von Hämoglobin verwandt oder in den Eisendepots, wie Leber und Milz, zur Speicherung, wiederum an das Eiweiß Apoferritin gebunden, gelagert.

Das in dem Reticulohistiocytären-System gespeicherte Eisen spielt bei der Entgiftung von Bakterientoxinen und sonstigen Gewebszerfallsprodukten eine wesentliche Rolle (41). Das Serumeisen mit einer Konzentration von 125 $\mu\text{g}\%$ beim Mann und 90 $\mu\text{g}\%$ bei der Frau (43), ist physiologisch von großer Bedeutung. Es ist ein Maß für den Eisenvorrat des Organismus.

Die Regulation des Eisenstoffwechsels erfolgt in der Hauptsache durch eine Regulation der Eisenaufnahme. Der Regulationsmechanismus ist auch heute noch nicht sicher bekannt. Es wurde aber in letzter Zeit von Wöhler, Heilmeyer, Emrich und Kang (41), sowie Meyer, Keiderling und Wöhler (42) durch Experimente bewiesen, daß die Blockwirkung des Ferritins, wie sie in dem Begriff des "Mucosablockes" nach Hahn und Mitarbeitern und Granicke (41) beschrieben wird, nur bedingt gültig ist. Nach verschiedenen Untersuchungen scheint es, daß für die Gesamtregulation des Eisenstoffwechsels dem Diencephalon, wahrscheinlich dem Hypothalamus, die Führungsrolle zugesprochen werden muß.

Abb. 2 (16)

Abb. 2 zeigt den berechneten Eisenbedarf bei Frau und Mann vom 1. - 48. Lebensjahr.

Nach Eikermann, (7), Pfeiffer (29) und Zimmer (43) beträgt der Eisenverlust in der Schwangerschaft durch

1. das Heranwachsen der Frucht ungefähr	500	mg Fe
2. Blutverlust unter der Geburt "	100 - 200	mg Fe
3. Laktation (1,0 - 1,5 mg Fe/L Muttermilch) "	200	mg Fe
das sind rund	800 - 1 000 mg Fe	

Defizit auf ein Jahr verteilt. Die Eisenverluste der Graviden und Wöchnerin sind so erheblich größer als die der Nichtgraviden in der gleichen Zeitspanne. Letztere verliert durch die Menstruationen etwa 400 mg Fe (29) im Jahr. Weiterhin kommt es zu einer vermehrten Erythropoese in der Schwangerschaft mit einem eigenen Eisenanspruch. Die fetale Eisenversorgung erfolgt aus dem mütterlichen Plasmaeisen. Dabei kann es sich aber nicht um einen einfachen Diffusionsvorgang durch die Placenta handeln, da der Serumeisengehalt des Neugeborenen, entgegen dem üblichen Konzentrationsgefalle, höher liegt, als bei der Mutter. Heilmeyer und Plötner, Neuweiler, Gutmann und Mitarbeiter, Albers u.a. (40). Gleichzeitig wird die latente Serumeisenbindungskapazität der Mutter erhöht, die der Neugeborenen stark erniedrigt gefunden. Laurell, Fay, Cartwright, Wintrobe, Smith, Schulmann und Morgenthau (42). Unter latenter Serumeisenbindungskapazität ist das noch nicht mit Eisen verbundene Eiweiß Transferrin zu verstehen, das normalerweise 2/3 des Gesamttransferrins ausmacht. Durch die Placenta wird zur Versorgung des fetalen Organismus und zur Anlage seiner Eisendepots so viel Eisen aufgenommen, wie notwendig ist, unabhängig davon, ob für die Mutter dabei ein Eisenmangel entsteht. Der Serumeisenspiegel der gesunden Schwangeren ist im Vergleich zu dem Serumeisenspiegel der Nichtgraviden um 33 % erhöht. Es ist dies die Folge einer Eisenmobilisation aus den mütterlichen Depots. Die Serumeisenerhöhung ist in der Frühgravidität ebenso ausgesprochen, wie am Ende der Schwangerschaft. Wenige Minuten nach der Geburt von Kind und Placenta ist bereits eine Erniedrigung des Serumeisenspiegels auf fast die Normalwerte der Nichtschwangeren festzustellen. Diese Serumeisenerniedrigung post partum ist nicht die Folge eines

placentaren Blutverlustes sondern Ausdruck einer Serumeisenregulation. Der mütterliche Organismus erhält seine während der Schwangerschaft erhöhte Serumeisenmenge nur so lange, wie überhaupt die Möglichkeit besteht, der Frucht Eisen intrauterin anzubieten. In dem Augenblick, in dem das Kind im Begriff ist, sich von der Mutter zu lösen, hat die Serumeisenerhöhung ihren Zweck verloren. Der mütterliche Organismus stellt innerhalb des Eisenhaushaltes schon während der Geburt seine zusätzlichen Funktionen ein (1).

Tierexperimentelle Untersuchungen und Untersuchungsergebnisse bei dem Menschen machen es sehr wahrscheinlich, daß die Eisenübertragung von der Mutter zum Kind, ähnlich der Eisenresorption im Duodenum, in der Placenta über die Zwischenstufe des Ferritins verläuft.

Abb. 3. (25)

Abb. 3 zeigt die Menge von Serumeisen in $\text{Fe } \gamma / 100 \text{ ml}$ und die Sättigungsgrenze in Bezug auf Eisen ausgedrückt in $\text{Fe } \gamma / 100 \text{ ml}$ beim Gesunden als auch bei solchen mit verändertem Eisenstoffwechsel.

Pathologie des Eisenstoffwechsels.

Nach Heilmeyer, (zitiert bei Hansen (13)), versteht man unter einer Anämie einer Verminderung des Blutfarbstoffes oder der Erythrocyten unter die Grenze des Physiologischen, nicht aber eine Abnahme der zirkulierenden Blutmenge. Diese physiologische Grenze zur hypochromen Anämie wird für die Frau mit 12,8 g Hämoglobin/100 ml und 4 Mill. Erythrocyten/ mm^3 angegeben. Bemerkenswert ist, daß die als Normalwerte der Frau mit 14,5 g Hämoglobin/100 ml und 4,5 Mill. Erythrocyten/ mm^3 angegebenen Zahlen, die ja niedriger sind als die des Mannes (16 g Hämoglobin/100 ml und 5 Mill. Erythrocyten/ mm^3), in letzterer Zeit von verschiedenen Autoren als nicht physiologisch angesehen wurden(35). Durch zusätzliche Eisenzufuhr konnten die niedrigeren Werte der Frau auf die physiologischen Werte des Mannes gebracht werden. Dieses gibt zu bedenken, ob wir es bei der geschlechtsreifen Frau nicht mit durch ständige Eisenverluste hervorgerufene "Unternormalwerten" zu tun haben, die wir nur, weil daran gewöhnt, als physiologisch ansehen. Dieses scheint auch dadurch bestätigt, daß es bei nicht menstruierenden Säugetieren keine Hämoglobinunterschiede zwischen beiden Geschlechtern gibt. Ebenso gibt es diese Unterschiede nicht beim gesunden Menschen in der Zeit vor der Pubertät und nach dem Klimakterium der Frau.

Meist kommt es nicht zu den Zeichen hochgradigen Eisenmangels, wie Gewebstörung mit Platt- und Hohl Nagelbildung, glatter Zunge,

Oesophagusschleimhautusuren mit Spasmenbildung (Plummer-Vinson-Syndrom) Mundwinkelrhagaden und endokrinen Störungen, wobei Störungen im Menstruationszyklus bis zum vollständigen Erlöschen des Zyklus häufig sind. Bevor die Anämie durch ein Absinken des Hämoglobinwertes im peripheren Blut überhaupt manifest wird, kommt es zu einem praeanämischen Gewebs-eisenmangel, wie ihn Jasinsky und Roth (19) beschreiben. Dieser zeigt sich an allgemeineren Symptomen auf Grund mangelhafter Sauerstoffversorgung, wie Kopfschmerz, Schwarzwerden vor den Augen, Herzklopfen, Schwäche, Schwindel, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, leichte Ermüdbarkeit. Nachzuweisen ist die larvierte Eisenmangelanämie durch den sogenannten Eisensog, d.h. nach oraler Eisenbelastung ist ein starker Anstieg des Serumeisenspiegels zu sehen. Die Anämie ist als kein obligates Symptom des Eisenmangels. Die larvierte Sideropenie ist sehr verbreitet, nach Jasinsky (19) ist sie in unserem Lebensraum wahrscheinlich die häufigste aller Mangelkrankheiten. - Die Aussage von Vanotti (40): "die Gewebsanämie tritt gewöhnlich später als die Blutanämie auf" steht zu dem oben Gesagten allerdings im Widerspruch.

Wie kommt es zu Eisenmangel? Nach Heilmeyer (15) gibt es folgende verschiedene Ursachen:

1. Eisenverluste (wie z.B. am häufigsten durch Blutungen)
2. Zu wenig Eisen in der Nahrung (Mangel an Material)
3. Störungen in der Eisenresorption
4. Intermediäre Verschiebungen innerhalb des Organsystems, so daß ein relativer Mangel an anderen Orten vorliegt.

Punkt vier trifft besonders für die hypochrome Infektanämie zu. Hier verläßt das Eisen beschleunigt die Blutbahn und wandert in das Reticuloendothel. Die Eisenspeicherung des Reticuloendothelialen Systems geht so weit, daß für den Aufbau des Hämoglobins schließlich nicht mehr genügend Eisen zur Verfügung steht.

Nach großen Blutverlusten erreicht die zunächst noch normale Hämoglobinkonzentration erst im Laufe von 3 - 4 Tagen (33) ihren tiefsten Stand durch Einstromen von Gewebswasser. Diese Zeit wird hydrämische Phase genannt.

Etwa 36 % aller Frauen leiden nach Jasinsky und Roth (19) in der Schwangerschaft und im Wochenbett an einer larvierten Eisenmangelanämie. Neben der in der Schwangerschaft besonders im letzten

Drittel häufig auftretenden sideropenischen Anämie, - die dadurch bedingt ist, daß die Füllung der Eisendepots des Foeten jetzt besondere Ansprüche an den mütterlichen Organismus stellt, - und der schwerer zu diagnostizierenden larvierten Eisenmangelkrankheit, tritt bei 40 - 75 % aller Frauen die von Schultz und Gram sogenannte Pseudoanämie der Schwangeren auf (13). Sie ist mit den oben genannten Anämieformen nicht zu verwechseln und bedarf keiner Behandlung, da sie sich nach der Geburt von selbst wieder reguliert. In der Schwangerschaft nämlich kommt es zu einer Erhöhung der Gesamtblutmenge, wobei der Plasmaanteil stärker als der Zellanteil vermehrt ist. Die Zahl der Erythrocyten scheint auf das Gesamtvolumen gesehen vermindert. Es wird eine Verdünnung des Blutes vorgetäuscht. Der einzelne Erythrocyt jedoch enthält die normale mittlere Hämoglobinfüllung von 32×10^{-12} g. Das Blut ist spezifisch leichter. Albers (2), Tysoe (38) u.a. bewiesen einwandfrei diese Schwangerschaftshydrämie.

Abb. 4 (13)

Abb. 4 zeigt die Zunahme der Blutzellen und Plasmamenge in der Schwangerschaft im Vergleich zu den Blut- und Plasmawerten der Nichtgraviden.

Da wir als Anämie eine Verringerung des Gesamtvorkommens an Erythrocyten oder Hämoglobin verstehen, aber im Laboratorium bei den täglichen Untersuchungen nur die Erythrocyten und das Hämoglobin pro Volumeneinheit bestimmen, könnte man die Pseudoanämie leicht als echte sideropenische Anämie diagnostizieren. Doch die Erythrocytenzahl sinkt bei der Pseudoanämie der Schwangeren nicht unter $3,5 \text{ Mill./mm}^3$ und die Hämoglobinkonzentration nicht unter $10,4 \text{ g/100 ml}$ (13). Man kann diese Zahlenwerte, wie es bei den eigenen Untersuchungen geschehen ist, als grobe Grenzwerte der Pseudoanämie gegenüber der echten sideropenischen Anämie annehmen. Die mittlere Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb.E.) bleibt bei der Pseudoanämie der Schwangeren auch normal bei 32 g . Man kann sich fragen, ob die Vermehrung der gesamten Blutmenge, nämlich die Hydrämie während der Schwangerschaft, nicht als besonders zweckmäßig anzusehen ist. Bei Blutverlusten, wie sie gewöhnlich unter der Geburt auftreten, gehen so etwa $1/5$ weniger rote Blutkörperchen verloren, als bei Blutverlusten der Nichtgraviden. So ist ein Blutverlust bei Nichtschwangeren und Schwangeren durchaus verschieden zu bewerten.

Nach Thederling (zitiert bei Kehrer (22)) soll die Geburtsdauer bei

Eisenmangelanämie bei Mehrgebärenden angeblich um 21 %, bei Erstgebärenden um 32 % verlängert sein.

Für Blutungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett ist es besonders charakteristisch, daß sich auf Grund der Erschöpfung der Eisenreserven leicht aus gar nicht starken Blutverlusten eine Eisenmangelanämie entwickeln kann.

Einen exakten quantitativen Beweis des Eisenmangels gibt es heute noch nicht. Zum einen zeichnen sich die üblichen Nachweismethoden, wie Erythrocytenzählung, Hämoglobinbestimmung, Reticulocytenzählung, Serumeisenbestimmungen durch große Fehlerbreiten aus, zum anderen sind die Eisennormalwerte nicht nur bei Eisenmangel, sondern auch bei anderen Erkrankungen verändert. Der letzte und eigentlich gültigste Beweis eines Eisenmangels ist ein Beweis "exjuvantibus", der Erfolg auf die Therapie.

Eisenthherapie.

1. Allgemein

Für eine Eisenthherapie sind folgende Überlegungen wichtig:

1. Ein Eisenmangel ist fast nie eine eigene Krankheit. Er sollte daher immer nur als Symptom aufgefaßt werden, dessen Ursachen aufzudecken und nach Möglichkeit zu beseitigen sind.
2. Ein schwerer Eisenmangel kann durch Ausnutzung des Nahrungseisens allein nicht, oder nur sehr langsam, kompensiert werden.
3. Die Eisenthherapie ist in erster Linie und vielleicht ausschließlich eine Substitutionstherapie und kann daher nur sinnvoll sein, wenn ein Eisenmangel vorliegt.

Bevor auf die heute üblichen Eisenthherapieformen eingegangen werden soll, soll ein kurzer Überblick über die Geschichte der Eisenthherapie gegeben werden.

2. Geschichte der Eisenthherapie.

Die Geschichte der Eisenthherapie reicht Jahrtausende zurück. Die Hindus, Ägypter und Griechen benutzten dieses Metall ebenso wie die Alchemisten und die Ärzte des Mittelalters. Sicherlich haben auch schon in diesen frühen Zeiten empirische-rationelle Gründe bei der Eisenthherapie eine Rolle gespielt, doch standen zweifellos magische Vorstellungen im Vordergrund. Letzteres wird auch etwa daraus

ersichtlich, daß seit dem späteren Altertum die verwandten Eisenpräparate mit dem Namen des Kriegsgottes Mars belegt wurden. Sinnbildlich wurde die Kraft und Stärke des Gottes auf das Eisen übertragen. Diese alte Bezeichnung hat sich in der französischen Sprache bis heute erhalten. Dort wird von der Eisentherapie auch heute noch, als von der "thérapie martiale" gesprochen. Der erste direkte Bezug auf Eisen, als Heilmittel, ist in den Schriften des Apollodorus zu finden (um 2 000 a. Chr. n.). Dort wird berichtet, daß einer der Argonauten durch einen gewissen Melampus von Argos dadurch von Impotentia geheilt wurde, daß dieser ihm in Wein gelösten Rost, den er von einem Götterschwert gekratzt, zu trinken gab. Als Heilmittel wird das Eisen bereits im Papyrus Ebers (um 1 600 ante Chr. n.) erwähnt. Mit Hippokrates beginnt dann eine ununterbrochene Reihe von Hinweisen auf die Eisentherapie. Die Herstellung der Präparate ist ebenso vielseitig und phantasievoll, wie ihre Anwendung. Galen, Dioskurides und Celsus verordneten das Kühlwasser der Schmiede. Andere gaben metallisches Eisen zusammen mit Tautropfen, Wein, Honig, Öl oder anderen Ingredientien. Nach Monardes (1571) bestand etwa der beliebte "Crocus Martis" aus Eisenspänen, die 20 Tage in Essig gelegen hatten und dann durch Mahlen und Sieben möglichst zerkleinert wurden. Eisen wurde bei Milzerkrankungen, Bleichsucht, Schwäche, Amenorrhoe, Impotenz, Wurmbefall, Gelbsucht, Obstipation und vielem anderen verordnet, aber auch als Schutzmittel gegen Zauber und Geister, und der berühmte "Theriacum Andromachi", der von Neros Leibarzt zusammengebraut war, um den Herrscher vor Giften zu schützen, enthielt in seinen 64 Ingredientien einige Formen von Eisen.

Mehrfach stand das Eisen im Mittelpunkt medizinischer Anschauungen. Die Schule von Salerno prägte den Satz: "qui nescit martem, nescit artem" und bei Rademacher (1841) gehören die Erkrankungen, die unter der Heilgewalt des Eisens stehen, zu den drei Uraffektionen des Gesamtorganismus.

Eine wissenschaftlich fundierte Eisentherapie beginnt erst, nachdem Lémery und Geoffroy (1713) Eisen in der Asche des Blutes nachwiesen, eine Beobachtung, die von Menghini (Bologna, 1705-1759) bestätigt wurde. Dieser Forscher beschrieb in seiner Abhandlung "de ferrearum particularum sede in sanguine" den im Vergleich mit dem übrigen

Körpergewebe hohen Eisengehalt des Blutes bei Mensch und Tier. Er erkannte, daß das Eisen im Blutkörperchen enthalten ist und berichtete in einer weiteren Arbeit "de ferrearum particularum progressu in sanguine" über die Zunahme des im Blut vorhandenen Eisens nach oraler Eisentherapie bei 4 Patienten und Tieren. 80 Jahre später (1825) erkennt Engelhard Eisen als Bestandteil des Hämoglobins. 1831 publiziert Blaud seine Arbeit "sur les maladies chlorotique, et sur un mode de traitement spécifique dans ces affections", in der er über 30 eisenbehandelte Fälle berichtet und seine berühmten Pillen in die Literatur einführt.

Am Ende des 19. Jahrhunderts geriet die Eisentherapie merkwürdigerweise in Mißkredit. Zum Teil wohl auf Grund von Arbeiten, die der irrigen Auffassung waren, daß anorganisches Eisen nicht resorbiert werden könne und deshalb zur Therapie organische Eisenverbindungen vorschlugen. Erst mit Heubner (1912), Adler (1920), Naegeli (1921), Meulengracht (1923) und Starkenstein (1926) beginnt die Therapie mit anorganischen Eisenverbindungen wieder an Boden zu gewinnen. Ihr klinischer Wert wurde dann besonders von Reimann und Fritsch, Schmidt, Heilmeyer und Mitarbeitern, Moor u. a. in systematischen Untersuchungen bewiesen (9).

Versuche einer parenteralen Eisentherapie beginnen am Ende des 19. Jahrhunderts. Stockmann (1893) injizierte bei Chlorosen Patienten Ferrocitrat und andere Eisenverbindungen subcutan. Ebenso wie Binz (1897) konnte er einen therapeutischen Effekt feststellen. Es folgten weiter Versuche, in denen die verschiedenartigsten Eisenverbindungen intramuskulär, intravenös oder subcutan gegeben wurden. Doch blieben diese letzteren Applikationsformen des Eisens, wegen der nur in sehr kleinen Mengen möglichen Eisenzufuhr und wegen der häufig auftretenden lokalen oder allgemeinen Nebenreaktionen, unbefriedigend. Diese Situation aber änderte sich durch die Mitteilung von Nissim (1947) (27,28), über die gute Verträglichkeit und therapeutische Wirksamkeit des intravenös zu gebenden Eisensaccharates. Zur intramuskulären Eisentherapie wird seit 1954 eine von Fletcher und London eingeführte Eisendextranverbindung verwandt.

3. Die heute üblichen Eisenapplikationen unter besonderer Berücksichtigung der intramuskulären Eisentherapie.

Heute übliche Eisenapplikationen sind die orale und die parenterale Eisenzufuhr. Die parenterale Eisenzufuhr ist in zwei Formen möglich, nämlich sowohl intravenös als auch intramukulär. Die Bluttransfusion als Eisentherapie zu betrachten, scheint hinsichtlich der sehr geringer Eisensubstitution nicht berechtigt. 500 ccm Frischblut enthalten nur etwa 250 mg Eisen (29), Konservenblut noch weniger. So sollten Bluttransfusionen nur schweren Blutungsanämien vorbehalten bleiben, die dann als echte Ersatztherapie zur Auffüllung des Kreislaufes, als Hämostyptikum und zur Ergänzung des Protein-Pools gerechtfertigt erscheinen. Zusätzliche Eisenzufuhr zur Bluttransfusion ist in solchen Fällen notwendig.

Auf die örtliche Wirkung, wie Ätz- und allgemeine Reizwirkung, ferner Schmerzerzeugung, adstringierende Wirkung, Brecherregung, örtliche blutstillende Wirkung des Eisens, soll hier nur hingewiesen und nicht weiter eingegangen werden. Die Wirkung des resorbierbaren Eisens kann in eine Materialwirkung, d.h. eine Ergänzung des fehlenden Materials und in eine echte pharmakodynamische Wirkung geteilt werden. Letzteres bedeutet, daß Eisen auch eine Wirkung im Sinne einer Reizwirkung bei optimalen Eisenbestand des Organismus entfaltet. Beispiele hierfür sind: Eine eindeutige Reizwirkung auf das Knochenmark, die allerdings nicht spezifisch für das Eisen ist, eine Reizwirkung auf das Epithel der Magenschleimhaut, die die Abheilung von Ulcera zu beschleunigen scheint (16), eine Schutzwirkung bei Infekten, die vor allem dem parenteralen Eisen zukommt, da dieses zu erst in das Reticulohistocytäre-System abtransportiert wird, bevor es in das Hämoglobin eingebaut wird, ein vasodilatatorischer Effekt von parenteralen Eisenferroionen. Diese pharmakodynamischen Wirkungen des Eisens sind heute aber noch nicht so weit bekannt, daß es Sinn haben würde, auch bei anderen Erkrankungen, als bei den ausgesprochenen Eisenmangelzuständen, therapeutisch von Eisen Gebrauch zu machen.

Die orale Verabreichung von Eisenpräparaten ist die physiologische Form der Eisentherapie. Das Prinzip dabei ist: dem eisenverarmten Organismus Eisen in leicht resorbierbarer Form in reichlichem

Maße anzubieten, hat der Körper doch die Fähigkeit bei Eisenmangel das Eisen aus dem Magen-Darmtrakt in verstärktem Maße zu resorbieren. Es ist zu berücksichtigen, daß der Mensch Eisen nur in zweiwertiger Form resorbieren kann. Die Verwendung von "resorptionsbereiten" Fe^{II} Salzen ist deshalb die rationellste Form der oralen Eisentherapie. Die therapeutisch meist benutzten Eisenverbindungen sind heute das Ferrolactat, das Ferrosulfat und das Ferrogluconat. In den Handelspräparaten wird durch Stabilisatoren, unter denen das durch starke Reduktionskraft ausgezeichnete Vitamin C eine besondere Rolle spielt, oder durch Drogierung, die sonst bei längerem Aufbewahren leicht eintretende Umwandlung der zweiwertigen Eisenform in die dreiwertige verhindert. Flüssige Eisenpräparate, wie Eisenweine, sind im Handel. Das Wasser eisenhaltiger Quellen spielt heute wegen des geringen Gehaltes an Eisen, das im übrigen meist schnell in die dreiwertigen Eisenverbindungen übergeht, keine wesentliche Rolle mehr in der Therapie. Von der oral zugeführten Eisenmenge wird immer nur ein Teil resorbiert. Die Erfahrung hat gezeigt, daß eine tägliche orale Zufuhr von 130 - 400 mg Ferro-Eisen (32) einen optimalen therapeutischen Effekt ergibt. Eine Erhöhung über 400 mg führt zu Nebenwirkungen (32). Eine durch Überdosierung hervorgerufene Eisenablagerung in dem Gewebe, ist bei der oralen Therapie, infolge der Regulation der Eisenresorption nicht zu befürchten, doch kann bei sehr hohen oralen Dosen der Resorptionsregulationsmechanismus durchbrochen werden und tödlich verlaufende Intoxikationen vorkommen (32). Nachteile der oralen Therapie sind häufig auftretende Übelkeit mit und ohne Brechreiz, Druck im Oberbauch, Durchfälle oder Obstipationen. Diese Erscheinungen sind häufig von Schwindel und Appetitlosigkeit begleitet. Die Ursache ist eine lokale Reizung der brecherregenden Nervenfasern der Schleimhaut des Verdauungskanaals und eine allgemeine Reizung der Darmschleimhaut, die allen peroral zugeführten dissoziierenden Eisenverbindungen zukommt.

Für die parenterale Eisenzufuhr gilt allgemein das "nihil nocere", denn hier wird der physiologische Eisenresorptionsmechanismus umgangen. Man darf nicht mehr Eisen zuführen, als zur Normalisierung des

des Blutbildes nötig ist. Dazu kommt ein weiteres Gramm Eisen für die Füllung der Eisendepots, denn eine Normalisierung des Blutbildes ist nicht gleichbedeutend mit einer Auffüllung der Eisenspeicher. Der Eiseneinbau in das Hämoglobin erfolgt bevorzugt vor einer Speicherauffüllung. Als allgemeine Formel zur Berechnung der fehlenden Eisenmenge gilt:

$$\frac{\text{Norm. Hb.} - \text{Anfangs Hb. (g\%)} \times \text{Blutvolumen (ccm)} \times 0.0034 \times 1.5}{100} =$$

= Eisenbedarf in Gramm

Dabei kann das Blutvolumen mit 80 ccm/kg angenommen werden. Die Multiplikation mit dem Faktor 0.0034 (Eisengehalt des Hämoglobins) verwandelt die Hämoglobingramm in Eisengramm. Der Faktor 1.5 berücksichtigt den Bedarf der Depots.

Von den intravenös zu gebenden Eisenpräparaten in dreiwertiger komplex gebundener Form hat das Ferrisaccharat die größte Verbreitung gefunden. Das nach der intravenösen Injektion zuerst im Blutstrom frei, wie ein Fremdkörper zirkulierende Eisensaccharat, wandert schnell in das Reticulohistiozytäre System, ohne eine Bindung mit den bekannten Serumproteinfraktionen einzugehen(12). Es wird dort in körpereigene Eisenverbindungen umgewandelt. Erst danach steht dieses Eisen für die Blutbildung zur Verfügung. Die heute am häufigsten angewandte Eisendosis bei intravenöser Applikation ist eine Dosis von 30 - 50 mg Eisen in 24 Stunden. Nebenreaktionen, die dabei auftreten können, werden nach Nissim (27,28) in Frühreaktionen (innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion auftretend) - und in Spätreaktionen (innerhalb einer halben bis 6 Stunden nach der Injektion auftretend) eingeteilt. Frühreaktionen sind: Kopfschmerz, Tachycardie, Schwitzen, Übelkeit usw. Als Spätreaktionen werden Anorexie, Fieber, Schüttelfrost, Mikroembolien durch Eisenpräzipitationen in den Capillaren genannt. Diese Nebenwirkungen sind nicht nur von der Reinheit des Präparates und seiner Dosierungshöhe abhängig, sondern auch von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten. Als lokale Nebenwirkungen können schmerzhafte Venenspasmen und Thrombose auftreten. Bei paravenösen Injektionen, oder dem Austritt des Eisenpräparates aus der anpunktierten Vene, kann es zu entzündlichen,

meist sehr schmerzhaften, Infiltraten und eventuell sogar zu Nekrosen kommen.

Das im Handel befindliche intramuskuläre deutsche Präparat Myofer, hergestellt von den Farbwerken Hoechst, ist, wie das englische Präparat Imferon und das schweizer Präparat Imferdex, eine dreiwertige Eisendextran-Komplexlösung. Myofer wurde bei unseren Untersuchungen zur Behandlung von Eisenmangelzuständen in der Schwangerschaft und im Wochenbett verwandt. Pro Ampulle (2ccm) enthält die wässrige Lösung, von einem ph-Wert von 6,0 - 7,0, 100 mg komplexgebundenes Eisen. Das sind rund 40 % der Eisenmenge (pro Ampulle), die in 500 ccm Blut enthalten ist. Molekulargewicht $10 - 20 \times 10^3$. Nach Beresford (4) ist das Schicksal des in den Muskel injizierten Eisens folgendes: Der Eisenkomplex ruft in der Gegend der Injektionsstelle akute entzündliche Reaktionen mit degenerativen Erscheinungen hervor, denen eine schnelle und vollständige Regeneration folgt. Die akute Entzündungsreaktion steigert die Lymphströmung und die Permeabilität der Lymphcapillaren, dieses beschleunigt wiederum die Resorption über den Lymphweg. Die Resorption über den Lymphweg wurde mittels Isotopenmarkierung an dem englischen Präparat Imferon nachgewiesen (8). Das über die Lymphbahn in den Blutstrom gelangte Dextran-Eisen ruft infolge der Stabilität des Komplexes, von dem kein ionisiertes Eisen abgegeben wird, keine toxischen Erscheinungen hervor. Nach Aufnahme des Eisen-Dextrans in die Zellen des Reticulohistocytären Systems wird es hier in körpereigene Eisenverbindungen umgewandelt. Das später von hier an den Blutstrom abgegebene Eisen ist ionisiert und wird in üblicher Weise an das Transferrin gebunden.

Nach einer Injektion verschwinden aus dem in den Muskel gesetzten Eisendextranepot in 3 Tagen 60 %, in 3 Wochen 80 %, der Rest in etwa 6 Monaten. Dementsprechend zeigen die Hämoglobinwerte nach raschem, initialen Anstieg eine langsame weitere Zunahme über etwa 2 Monate.

Die beim Erwachsenen durchschnittlich benötigte Gesamtdosis Myofer zur Normalisierung des Hämoglobins gibt folgende Formel:

$$\frac{\text{Körpergewicht in kg} \times (100 - \text{Hb } \%) \times 0,66}{\text{}} = \text{Gesamtdosis Myofer in ccm}$$

Diese Formel berücksichtigt gleichzeitig den Gewebseisenmangel.

Zur Dextran-Komponente des Präparates wäre noch zu sagen: Dextran ist kein immunbiologisch indifferenter Stoff. Dextran behält auch in dem Eisendextran-Komplex seine Antigeneigenschaft. Von der Verwendung des Dextrans als Plasmaersatzstoff ist bekannt, daß nach großen intravenösen Gaben allergische Reaktionen auftreten können. Nach Dextrangaben, 2 x 0,5 mg subcutan, traten bei gesunden Versuchspersonen zum Teil serologische Reaktionen, seltener ein positiver Cutan-test auf. Zur Erklärung wurde diskutiert: Sensibilisierung durch Dextran bildende Mundstreptokokken, durch Dextranverunreinigungen des Zuckers und durch Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen andere bakterielle Polysaccharide, vor allem Pneumokokken. Moeller fand Reaktionen auf kleine Testinjektionen fast ausschließlich bei renalem Hochdruck, andere auch bei Nephrosen (26,37). Die Antigen- oder Haptenwirkungen des Dextrans ist anscheinend die höhermolekularen Fraktionen gebunden, untere Grenze etwa bei 5 000. Sie sind bei den neueren Dextran-Chargen mit geringeren molekularen Kettenverzweigungen seltener geworden. Man sollte aber an die Gegenindikation bei jeder Form von Nierenerkrankung und bei Patienten mit allergischer Vorgeschichte denken.

Eine sichtbar ansteigende Exkretion von Eisen im Urin nach intramuskulärer Applikation konnte selbst nach hohen Dosen nicht festgestellt werden (3,5,8,11). Ob es zu Spätschäden nach der Verabreichung von Dextran-Eisen kommt, kann zur Zeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Wie die bisherigen Tierversuche von Goldberg und Mitarbeitern erkennen lassen, ist mit der sehr hohen Dosis von 600 mg/kg Körpergewicht nur eine Siderose zu erzeugen. Bei noch höheren Eisengaben traten bei Kaninchen Nierenschädigungen auf, bei Ratten Hodenatrophie. Bei Versuchstieren wurde nach sehr hohen Eisendextrandosen das Entstehen maligner Tumoren am Injektionsort beobachtet. Im Tumorgewebe befand sich reichlich Eisen (32).

Eigene Untersuchungen.

Material und Methode.

Die Wirksamkeit des intramuskulären Eisenpräparates Myofer wurde bei 100 Frauen beobachtet, bei denen während der Schwangerschaft oder im Wochenbett Hämoglobinwerte unter 10,8 g/100 ml bestimmt wurden. Bei 90 Patientinnen wurden die niedrigen Hämoglobin- und Erythrocytenwerte erst nach der Entbindung festgestellt und eine Myofertherapie begonnen. Nur während der Schwangerschaft wurden 6 Frauen beobachtet

und im letzten Schwangerschaftsmonat mit anschließendem Wochenbett konnte bei 4 Frauen die Myofertherapie verfolgt werden. 7 der Patientinnen hatten während der Anämiebehandlung infektiöse Wochenbettskomplikationen, wie grippale Infekte, Tuberkulose, fieberhafte Lochialstauung. Bei 35 der Frauen wurden die stark gesenkten Hämoglobin und Erythrocytenwerte nach schweren Blutungen festgestellt, (wie Blutungen bei placenta praevia, Placentaretentionsblutung post partum, atonische Nachblutungen), bei einer dieser Patientinnen ließ sich als Anämie Ursache eine Magenhernie mit Intestinalblutungen feststellen. 9 der Patientinnen bekamen außer der Myofertherapie zusätzlich Bluttransfusionen und Kreislaufauffüllung mit Periston.

Um eine Vergleichsmöglichkeit über die Wirksamkeit der intramuskulären Eisentherapie zu haben, wurde bei 26 Frauen ohne Myofertherapie ebenfalls die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte am 2. und 8. Tag nach der Entbindung bestimmt. Die Hämoglobinausgangswerte dieser Patientinnen lagen unter 11,8 g/100 ml. Alle 26 Frauen hatten eine komplikationslose Schwangerschaft und normalen Geburtsverlauf. Die Blutverluste unter der Geburt lagen bei allen unter 500 ccm. Keine dieser Patientinnen hatte während der Schwangerschaft Eisenpräparate erhalten.

Bei den mit Myofer behandelten Patientinnen wurden durchschnittlich täglich ab dem 2. Aufenthaltstag in der Klinik 2 ccm Myofer gegeben oder 4 ccm jeden zweiten. Tag. Bei sichtbarem Anstieg des Hämoglobins und der Erythrocyten wurde bei längerem Klinikaufenthalt nur noch 2 x 2 ccm Myofer wöchentlich injiziert. Bei einer sehr ausgebluteten Patientin wurden einmal eine Woche hindurch täglich 4 ccm injiziert. Die intensivste Dosis bestand in 18 Injektionen à 2 ccm Myofer in 27 Tagen. Durchschnittlich wurden 7 Ampullen Myofer während 8 tägiger Beobachtungszeit gegeben.

Das Präparat wurde mit 7 - 8 cm langen Kanülen tief intramuskulär in den musculus glutaeus maximus injiziert. Anfangs, als noch gewöhnliche kurze Injektionsnadeln verwandt wurden, traten gelegentlich blaue Hautverfärbungen auf, die nur sehr langsam wieder verschwanden.

Seitdem aber grundsätzlich nur noch 7 - 8 cm lange Kanülen benutzt wurden, trat kein Zurückfließen des Medikaments mehr in das subcutane Fettgewebe mit sichtbarer Verfärbung der Haut auf. Eine nicht sachgemäße Injektionstechnik hat außer der kosmetischen Beeinträchtigung durch die blauen Flecken eine schlechtere Resorption und eine größere Empfindlichkeit am Injektionsort zur Folge.

Das Ergebnis der Therapie wurde durch Erythrocytenzählungen und Hämoglobinbestimmungen gewöhnlich am 8. Behandlungstag und weiter wöchentlich kontrolliert. Diese Untersuchungen wurden nach den üblichen Methoden, nämlich Erythrocytenzählung in der Zählkammer nach Zeiss-Thoma und Hämoglobinbestimmung in dem Hämometer nach Zeiss-Ikon durchgeführt. Zur Herabsetzung der individuellen Fehlerquelle wurde die Untersuchung die ganze Zeit von einer Person durchgeführt. Hämoglobinableszeit nach exakt 3 Minuten. Auf eine Reticulocytenbestimmung wurde verzichtet, weil ohnehin nach akuten Blutverlusten eine Vermehrung der Reticulocyten in dem peripheren Blut beobachtet wird (17). Bei 67 der mit Eisen behandelten Patientinnen und den 26 Vergleichsfallen wurde die mittlere Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.) berechnet.

Die mittlere absolute Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.) erhält man durch Division des Hämoglobingehaltes in Gramm% x 10 durch die Erythrocytenzahl (in Mill./mm³). Für einen gesunden Erwachsenen mit 16 g Hämoglobin/100 ml und 5 Mill. Erythrocyten/mm³ sieht die Berechnung wie folgt aus:

$$\text{Hb. E.} = \frac{160 \times 10^{-6}}{5 \times 10^6} \text{ g} = \frac{160 \times 10^{-12}}{5} \text{ g} = 32 \times 10^{-12} \text{ g} = 32 \text{ } \gamma\gamma \text{ Hämoglobin/} \\ \text{Erythrocyt}$$

Als physiologischer Schwankungsbereich der mittleren Hämoglobinfüllung der Erythrocyten wird von Bürker ein Bereich von 28 - 32 - 36 ($\gamma\gamma$) angegeben (14). Mit der mittleren Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.) wird die relative Hämoglobinfüllung der Erythrocyten in Prozent der Norm, wie sie in dem Farbeindex bestimmt wird, verlassen. Diese ist aus dem Grund als vorteilhaft anzusehen, als die Werte, die als 100 % Hämoglobinfüllung der Erythrocyten angegeben werden in

den einzelnen Ländern und in den verschiedenen Lebensaltern verschieden sind. Mit der mittleren absoluten Hämoglobinfüllung der Erythrocyten aber wird mit einem absoluten und physiologischen Wert gearbeitet.

Für jede Meßreihe wurde der Mittelwert $\bar{X}$ nach folgender Formel berechnet:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

wobei: n die Zahl der Einzelmessungen ist und

x_i der Ausdruck für die Werte der Einzelmessungen.

Um die Genauigkeit der Einzelmessungen zu ermitteln wurde der mittlere Fehler der Einzelmessungen (sx) nach der folgenden Formel berechnet:

$$sx = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - x_i)^2}{n - 1}}$$

wobei: $\bar{X}$ der Mittelwert jeder Meßreihe

x_i der Ausdruck für die Werte der Einzelmessungen

n die Zahl der Einzelmessungen ist

Zur Beurteilung der Genauigkeit von Versuchsreihen gilt folgender Satz:

In einer einwandfreien Versuchsreihe müssen rund zwei Drittel der Einzelabweichung ($\bar{X} - x_i$) absolut kleiner als der mittlere Fehler (sx) der Einzelbeobachtung sein (24).

Von jedem errechneten Mittelwert ($\bar{X}$) wurde der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s\bar{X}$) nach folgender Formel berechnet:

$$s\bar{X} = \frac{sx}{\sqrt{n}}$$

wobei: sx der mittlere Fehler der Einzelmessung

n die Zahl der Einzelmessungen ist.

Der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s\bar{X}$) bedeutet, der wahre Wert des Mittelwertes ($\bar{X}$) kann mit der gleichen Wahrscheinlichkeit um $s\bar{X}$ größer oder kleiner sein (24).

Ergebnisse.

Drei eindrucksvolle Fälle sollen zuerst kurz besprochen werden:

Bei einer 25 jährigen I. para wird am 2. Wochenbettstag ein Hämoglobinwert von 9,8 g/100 ml bei 3,10 Mill. Erythrocyten/mm³ festgestellt. Schwangerschaft und Geburt verliefen normal. Es wurde vorher kein Eisen gegeben. Schwindel und Leere im Kopf wurden als "Schwangerschaftsbeschwerden" hingenommen. Nach 10 ccm Myofer in 8 Tagen ist der Hämoglobinwert auf 11,0g/100 ml und die Erythrocytenzahl auf 4,01 Mill./mm³ gestiegen. Die Patientin fühlt sich frisch und zeigt ein wohles Aussehen bei ihrer Entlassung.

Eine 33 jährige V. para mit normalem Schwangerschaftsverlauf wird mit einer Retentionsblutung post partum eingewiesen. Die Abrasio ergibt einen Placentarpolyp und Endometritis. Der Hämoglobinwert beträgt am 4. Wochenbettstag 8,4g/100 ml, die Erythrocytenzahl 3,45 Mill./mm³. Nach 14 ccm Myofer kann die Patientin bei subjektivem Wohlbefinden mit einem Hämoglobinwert von 9,7 g/100 ml und 3.00 Mill. Erythrocyten/mm³ am 10. Tag entlassen werden.

Eine 32 jährige IV. para, mens VI. ist stark anämisch. Der Hämoglobinwert beträgt 7,6 g/100 ml und die Erythrocytenzahl 2,77 Mill./mm³. Subjektive Symptome sind: Starkes Schwindelgefühl. Die Patientin wird von ihrem Hausarzt mit der Fragestellung zur Interruptio geschickt auf Grund der nicht zu beherrschenden Anämie. - 5 Monate vor Eintritt der Schwangerschaft wurde wegen Retroversioflexio uteri mit unregelmäßigen Blutungen eine Laparatomie durchgeführt. Nach der Laparatomie traten starke Blutungen auf. Der stark abfallende Hämoglobinwert wird durch Eisentherapie wieder gehoben. - Im 2. Monat der Schwangerschaft treten unregelmäßige Blutungen auf. Der Hämoglobinwert sinkt trotz Eisentherapie auf 7,0 g/100ml. Nach erstmaliger intramuskulärer Eisentherapie mit 24 ccm Myofer in drei Wochen sind der Hämoglobinwert auf 9,8 g/100 ml und die Erythrocytenzahl auf 4,23 Mill./mm³ gestiegen. Die Patientin fühlt sich frisch und wird mit intakter Gravidität wesentlich gebessert nach Hause entlassen.

Bei Betrachtung aller 100 Fälle beträgt der mittlere Hämoglobinanstieg nach durchschnittlich 7 Ampullen Myofer, d.h. 700 mg Eisen in 8 Tagen 1,1 g/100 ml. Der Mittelwert ($\bar{X}$) der ersten Hämoglobinnmessung am 2. Tag lag bei 8,8 g Hämoglobin/100 ml.

Bei der zweiten Bestimmung am 9. Tag ergab sich ein Mittelwert ($\bar{X}$) von 9,9 g Hämoglobin/100 ml.

Der durchschnittliche Erythrocytenanstieg, bestimmt bei 68 Patientinnen beträgt 0,29 Mill./mm³ nach durchschnittlich 7 Ampullen Myofer, dh. 700 mg Eisen in 8 Tagen. Der Mittelwert ($\bar{X}$) der ersten Bestimmung ergab am 2. Tag 3,02 Mill. Erythrocyten/mm³. Am 9. Tag bei der zweiten Bestimmung lag der Mittelwert ($\bar{X}$) bei 3,31 Mill. Erythrocyten/mm³.

Es ergibt sich, daß 100 mg Eisen, dh. eine Ampulle Myofer, einen durchschnittlichen Hämoglobinanstieg von 0,16 g/100 ml und einen durchschnittlichen Erythrocytenanstieg von 0,042 Mill/mm³ hervorrufen.

Bei 68 der mit Eisen behandelten Frauen wurde die mittlere Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.) berechnet. Der Mittelwert ($\bar{X}$) der ersten Bestimmung am 2. Tag fand sich bei 30,1 $\gamma\gamma$. Bei der zweiten Bestimmung am 9. Tag ergab sich ein Mittelwert ($\bar{X}$) von 31,2 $\gamma\gamma$. Der mittlere Anstieg beträgt somit 1,1 $\gamma\gamma$.

Die 26 Vergleichsfälle ohne Myofertherapie ergeben einen durchschnittlichen Hämoglobinanstieg von 1,6 g/100 ml in 7 Tagen. Der Mittelwert ($\bar{X}$) der ersten Messung am 2. Tag lag bei 11,0 g Hämoglobin/100 ml. Bei der zweiten Messung am 8. Tag ergab sich ein Mittelwert ($\bar{X}$) von 12,6 g Hämoglobin/100 ml.

Der durchschnittliche Erythrocytenanstieg beträgt 0,48 Mill/mm³ in 7 Tagen. Der Mittelwert ($\bar{X}$) der ersten Messung am 2. Tag lag bei 3,41 Mill. Erythrocyten/mm³, bei der 2. Messung am 8. Tag liegt der Mittelwert ($\bar{X}$) bei 3,89 Mill. Erythrocyten/mm³.

Die Errechnung der mittleren Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.) ergab für die erste Bestimmung am 2. Tag einen Mittelwert ($\bar{X}$) von 32,9 $\gamma\gamma$, für die zweite Bestimmung am 8. Tag einen Mittelwert ($\bar{X}$) von 32,1 $\gamma\gamma$. Der mittlere Abfall der mittleren Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.) beträgt damit 0,8 $\gamma\gamma$.

Für alle Meßreihen ergab sich, daß mehr als zwei Drittel der Einzelabweichungen ($\bar{X} - x_1$) absolut kleiner waren als der mittlere Fehler ($s\bar{X}$) der Einzelbeobachtung. Damit sind diese Meßreihen als statistisch einwandfrei anzusehen.

Der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s\bar{X}$) ergab für die einzelnen Meßreihen:

I. Messung:

II. Messung:

A. Eisenbehandelte Patientinnen:

a. Hämoglobin(g/100 ml)

$$s\bar{X} = \pm 0,1$$

$$s\bar{X} = \pm 0,1$$

b. Erythrocyten (Mill./mm³)

$$s\bar{X} = \pm 0,059$$

$$s\bar{X} = \pm 0,063$$

c. Mittlere Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb.E)($\gamma\gamma$)

$$s\bar{X} = \pm 0,51$$

$$s\bar{X} = \pm 0,63$$

B. Unbehandelte Vergleichsfälle:

a. Hämoglobin (g/100 ml)

$$s\bar{X} = \pm 0,2$$

$$s\bar{X} = \pm 0,2$$

b. Erythrocyten (Mill./mm³)

$$s\bar{X} = \pm 0,095$$

$$s\bar{X} = \pm 0,085$$

c. Mittlere Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.)($\gamma\gamma$)

$$s\bar{X} = \pm 1,01$$

$$s\bar{X} = \pm 0,8$$

Abb. 5

Abb. 5 zeigt die Mittelwerte ($\bar{X}$) und die mittleren Fehler der Mittelwerte ($s\bar{X}$) der ersten und zweiten Messung des Hämoglobins in (g/100 ml), sowohl von den eisenbehandelten Patientinnen als auch von den unbehandelten Vergleichsfällen, aufgetragen gegenüber der Zeit.

Abb. 6

Abb. 6 zeigt die Mittelwerte ($\bar{X}$) und die mittleren Fehler der Mittelwerte ($s\bar{X}$) der ersten und zweiten Zählung der Erythrocyten (Mill./mm³), sowohl von den eisenbehandelten Patientinnen als auch von den unbehandelten Vergleichsfällen, aufgetragen gegenüber der Zeit.

Abb. 7

Abb. 7 zeigt die Mittelwerte ($\bar{X}$) und die mittleren Fehler der Mittelwerte, der ersten und zweiten Berechnung der mittleren Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.) ($\gamma\gamma$), sowohl von den eisenbehandelten als auch von den unbehandelten Vergleichsfällen, aufgetragen gegenüber der Zeit.

Tabelle 1

Tabelle 1 zeigt den durchschnittlichen Erythrocyten- und Hämoglobinanstieg pro 100 mg Eisen, d.h. auf eine Ampulle Myofer bei allen 100 behandelten Fällen. Sie gibt weiter eine gruppenweise Aufschlüsselung der Patienten nach ihren Hämoglobinausgangswerten, mit den jeweiligen durchschnittlichen Erythrocyten- und Hämoglobinanstiegen pro 100 mg intramuskulären Eisens.

Tabelle 2

Tabelle 2 gibt eine gruppenweise Aufschlüsselung der Patientinnen wieder. Sie zeigt sowohl in den einzelnen Gruppen, als auch in einer Zusammenfassung aller Patientinnen den durchschnittlichen Erythrocyten- und Hämoglobinanstieg pro 100 mg intramuskulären Eisen.,

Diskussion.

Zu den in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnissen ist zu sagen; daß die Schwankungen in den Anstiegswerten der einzelnen Gruppen wohl als physiologisch anzusehen sind. Es scheint, daß sowohl die Fälle mit sehr niedrigen, wie auch die mit relativ hohen Hämoglobinausgangswerten in gleicher Weise auf die intramuskuläre Eisentherapie ansprechen. Vielleicht wäre eine Differenzierung der Anstiegswerte bei längerer Kontrollmöglichkeit zu sehen. Scott (34) und Evans (8) beschreiben, daß Patienten mit starker Anämie, d.h. mit niedrigen Hämoglobinausgangswerten, höhere Anstiegswerte zeigten, als die Patienten mit höheren Hämoglobinausgangswerten.

Die Aufschlüsselung in Gruppen, wie sie Tabelle 2 bringt, läßt die Feststellung zu, daß der Hämoglobinanstieg unter intramuskulärer Eisentherapie bei den Fällen langsamer ist, die weder eine Blutungsgenese für die Anämie, noch Zwischeninfekte aufwiesen. Der Eisenmangel, der bei diesen Patientinnen vermutlich schon längere Zeit besteht, scheint nur langsam durch die Therapie ausgleichbar zu sein. Der sehr geringe Erythrocytenanstieg der Patientinnen mit einem Zwischeninfekt im Wochenbett ist vielleicht so zu erklären, daß ein Teil des zugeführten Eisens während des Infektes in dem Reticulohistocytären-System festgehalten wird, und so seine Reizfunktion auf die Erythropoese nicht in vollem Maße ausüben kann. Die geringen Unterschiede in den gruppenweisen Durchschnittswerten der Erythrocyten- und Hämoglobinanstiege auf Gaben von 100 mg intramuskuläres Eisen berechnet lassen keine weiteren Schlüsse zu.

Wenn wir einen durchschnittlichen Hämoglobinanstieg von 0,16 g/100 ml auf 100 mg intramuskuläres Eisen angeben können, so ist das ein niedrigerer Wert, als der anderer Autoren. Baird (3) gibt einen durchschnittlichen Hämoglobinanstieg von 0,34 g/100 ml auf 100 mg intramuskuläres Eisen an. Allerdings hatte er eine Beobachtungszeit von mindest 4 Wochen, wenn nicht länger zur Verfügung, während wir nur durchschnittlich 8 Tage Zeit hatten. Jennisson (20) führt innerhalb einer sechswöchigen Beobachtungszeit einen durchschnittlichen Hämoglobinanstiegswert von 0,27 g/100 ml an, pro 100 mg intramuskulären Eisens. Er berichtet von individuellen

Schwankungen im Hämoglobinanstieg zwischen 0,17 - 0,45 g/100 ml, wobei er die höheren Werte in der frühen Schwangerschaft beobachten konnte. Govan und Scott (34) beobachteten einen Hämoglobinanstieg von 0,27 g/100 ml pro 100 mg intramukuläres Eisen. Kartchner und Holmström (21) geben Hämoglobinwerte von 0,17 g/100 ml pro 100 mg intramuskuläres Eisen an und Klopper und Ventura (23) 0,20 - 0,40 g/100 ml pro 100 mg intramukuläres Eisen. - Alle diese Autoren berichten diese Ergebnisse nach einer längeren Behandlungs- und Beobachtungszeit, als wir sie zur Verfügung hatten. Es ist anzunehmen, daß auch unsere Ergebnisse bei einer längeren Beobachtungszeit, als durchschnittlich 8 Tage mit einer Eisenzufuhr von 700 mg, höher liegen würden. Ein weiterer Hämoglobin- und Erythrocytenanstieg ist nach der Entlassung unserer Patientinnen anzunehmen, da das ihnen durch die Injektion in den Muskel gegebene Eisendepot erst nach etwa 6 Monaten vollständig resorbiert ist.

Scott (34) berichtet, daß er seine Patienten in zwei Gruppen einteilen konnte. In eine Gruppe mit sofortigem Therapieerfolg und in eine zweite, in der der Hämoglobinanstieg verzögert erst in der zweiten Behandlungswoche einsetzt. Wir haben in der Kürze der Beobachtungszeit nicht feststellen können, ob solche Gruppeneinteilung auch für unsere Ergebnisse zu machen sei. Träfe dieses allerdings zu, so würde die Zusammenfassung von Patientinnen mit verzögerter und sofortiger Antwort auf die Therapie unser Durchschnittsergebnis niedriger halten, als eigentlich zu erwarten gewesen.

Wie Capell (5) konnten auch wir feststellen, daß unter intramuskulärer Eisentherapie die Erythrocytenwerte schneller in den Bereich des Physiologischen zurückkehren als die Hämoglobinwerte. Dieses ist wahrscheinlich so zu erklären, daß die intramuskuläre Eisentherapie anfänglich einen stärkeren Reiz auf das erythropoetische System ausübt, was eine gesteigerte Erythrocytenausschüttung zur Folge hat, und langsamer in dem wirklichen Eisenersatz nachkommt.

Nach Grimes und Hutt (11) besteht die Vermutung, daß die Resorption des intramuskulären Eisens verzögert ist, wenn die lymphatische Drainage durch Unbeweglichkeit des injizierten Gliedes verlangsamt ist. Wir stellten nur fest, daß die Frauen weniger über Unbehagen nach der Injektion klagten, wenn sie bereits wieder aufstanden und die Injektionsflüssigkeit durch die Muskelbewegung so besser verteilt wurde, was wiederum die lokale Reizwirkung in dem Muskel herabsetzt.

In der Diskussion einer Eisentherapie während Schwangerschaft und Wochenbett ist die Frage zu stellen, wie weit eine Eisentherapie, die schweren Anaemien ausgeschlossen, überhaupt notwendig sei, - steigen doch Erythrocyten- und Hämoglobinwerte auch ohne Eisentherapie nach der Entbindung von selbst wieder an.

Unsere Untersuchungen ergaben (s. Abb. 5 u. Abb. 6), daß sowohl 100 mit Eisenbehandelte Patientinnen als auch 26 unbehandelte Vergleichsfälle einen Anstieg ihrer Hämoglobin- und Erythrocytenwerte zeigten. Aus unserer Untersuchung ist allerdings nicht ohne Vorbehalt ein Vergleich der mittleren Anstiegswerte der Hämoglobin- und Erythrocytenmessungen bei eisenbehandelten Patientinnen und unbehandelten Vergleichsfällen möglich, denn die mittleren Ausgangswerte dieser Meßreihen liegen verschieden hoch. Der mittlere Ausgangswert der mit Eisen behandelten Frauen liegt tiefer, da in diese Messungen auch die schweren Anaemiefälle eingeschlossen sind, mit ihren entsprechend tiefen Hämoglobin- und Erythrocytenwerten.

Wenn man die zweiten Meßwerte der Erythrocyten und des Hämoglobins der unbehandelten Vergleichsfälle am 8. Tag nach der Entbindung mit den Werten vergleicht, die als physiologische Normalwerte der Frau angegeben werden, nämlich Hämoglobin 14,5 g/100 ml und 4,5 Mill. Erythrocyten/mm³(13), so sieht man, daß nur der Hämoglobinwert einer Patientin und nur die Erythrocytenwerte von 2 Patientinnen diese Grenze erreichen. 14 Hämoglobinwerte und 17 Erythrocytenwerte lagen noch am 8. Wochenbettstag, an dem

sich nach Tysoe und Lowenstein (38) die Blutwerte bereits wieder normalisiert haben sollen, unter dem Grenzwert zur hypochromen Anämie, nämlich unter 12,8 g Hämoglobin/100 ml und unter 4 Mill. Erythrocyten/mm³ (13). 11 Hämoglobinwerte und 7 Erythrocytenwerte lagen zwischen dem Grenzwert zur hypochromen Anämie und dem physiologischen Normalwert.

Die Mehrzahl dieser Frauen beginnt so mit einer geschwächten, wenn nicht gar zu niedrigen Eisenhaushaltsbilanz die Stillperiode, die wiederum einen verstärkten Anspruch an den Eisenhaushalt stellt. Wenn nicht ein ganz besonderer Wert auf sehr eisenreiche Kost in dem weiteren Verlauf des Wochenbettes und auch später noch gelegt wird, so besteht die Möglichkeit, daß diese Frauen Trägerinnen verdeckter Symptome einer larvierten Eisenmangelanämie werden. Diese kann bei späteren Schwangerschaften oder anderen Belastungen des Eisenhaushaltes dann leicht in eine sideropenische Anämie mit klinisch manifesten Symptomen umschlagen. Außer für die Mutter selbst ist die Normalisierung des Eisenhaushaltes der Mutter auch für den Säugling von besonderem Wert, denn die eisenarme Muttermilch kann zur Ursache einer alimentären Eisenmangelanämie des Kleinkindes werden. Eine weitere sorgfältige Beobachtung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte und eine bis zur Erreichung von Normalwerten durchgeführte Eisentherapie ist zu erwägen. Albers (1) geht sogar so weit, daß er eine orale Eisenprophylaxe bei jeder stillenden Wöchnerin fordert. Evans zitiert bei Kehrer (22) fordert eine generelle regelmäßige Eisenzufuhr für das letzte Drittel der Schwangerschaft.

Wie Abb. 7 zeigt nimmt die mittlere Hämoglobinfüllung der Erythrocyten (Hb. E.) während der Beobachtungszeit bei den eisenbehandelten Patientinnen zu und fällt bei den unbehandelten Vergleichsfällen ab. Trotz Anstieg der Hämoglobin- und der Erythrocytenwerte ohne Eisentherapie wird die absolute mittlere Hämoglobinfüllung der Erythrocyten geringer. Doch beide Meßreihen, die der ansteigenden eisenbehandelten- und die der

unbehandelten abfallende Vergleichsfälle bleiben mit ihren ansteigenden und abfallenden Werten in dem Bereich der physiologischen Schwankungsbreite, die von Bürker zitiert bei Heilmeyer und Kilching (14) mit 28 - 32 - 36(γ r) angegeben wird.

Zur Verträglichkeit des Medikamentes in unserer Untersuchungsreihe kann Folgendes gesagt werden: Nur 2 Patientinnen von den 100 mit Injektionen behandelten, vertrugen das intramuskuläre Eisenpräparat nicht. Die Injektion selbst wurde als schmerzlos angegeben. Hinterher, für die Zeit von etwa $1/2$ - 1 Stund, wurde manchmal über leichtes Unbehagen, wie "pelziges Gefühl", leichter Schmerz in dem Bein der Injektionsseite geklagt. Blaue Hautverfärbungen wurden, wie schon oben angegeben, nach der mit langen Nadeln lege artis ausgeführten Injektion nicht gesehen. Subjektive anämische Symptome, wie Kopfschmerzen und Schwindelgefühl verschwanden meist schon nach den ersten Injektionen. Die Patientinnen fühlten sich frisch, gaben Appetitzunahme an. Eine Empfindlichkeit der regionalen Lymphknoten wurde nie angegeben. Bei 2 der Patientinnen wurde die Myofertherapie nach 3 Injektionen von je 2 ccm täglich abgebrochen. Einer Schwangeren mit einer hyperemesis gravidarum, 8. Woche, wurde wegen anhaltendem Erbrechen, auch in der Klinik, alle nicht unbedingt notwendigen Medikamente entzogen. Da das Erbrechen aber auch schon vor der Eisentherapie bestand, kann man die Aussage der Patientin, es trete nach der Injektion besonders stark auf, nur bedingt verwerten. - Die andere Patientin zeigte sofort nach der Injektion besonders stark allgemeine Unverträglichkeitssymptome wie: Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit, Schwitzen, welches einige Stunden anhielt. Auch hier wurde Myofer abgesetzt. Als Ursache kann eine Überempfindlichkeit auf eine Medikamentskomponente angesehen werden. Die Patientin gab auch an, schon früher kein Eisen in anderer Applikationsart vertragen zu haben.

Zusammenfassung.

In der Einleitung werden einige physiologische und pathologische Daten aus dem Eisenstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung des Begriffes "Pseudoanämie der Schwangeren" und des Eisenstoffwechsels der schwangeren Frau mitgeteilt. Nach einem kurzen Überblick über die Geschichte der Eisentherapie und die heute üblichen Eisentherapieformen folgt eine ausführliche Beschreibung der intramuskulären Eisentherapie und ihrer Vorzüge.

An Hand von 100 Fällen mit sideropenischer Anämie oder Blutungsanämie in der Schwangerschaft und im Wochenbett wird über die Erfahrung mit dem intramuskulären Eisenpräparat Myofer berichtet. Zum Vergleich wird bei 26 unbehandelten Patientinnen das Verhalten der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte ohne Eisentherapie beobachtet. Die Ergebnisse werden mit Hämoglobin- und Erythrocytenwerten belegt und statistisch nach den Regeln der Fehlerberechnung ausgewertet. Die Ergebnisse werden im einzelnen diskutiert und auf die Bedeutung einer intramuskulären Eisentherapie in Schwangerschaft und Wochenbett hingewiesen.

Literaturverzeichnis.

1. Albers H.: "Eisen bei Mutter und Kind", Leipzig, 1941
2. Albers H., Sanderbusch: "Wasser- und Eiweißgehalt des Blutes in der Schwangerschaft unter normalen und pathologischen Bedingungen", aus: Biologie und Pathologie des Weibes, ein Handbuch der Frauenheilkunde, herausgeb. von Amreich und Seitz, Berlin, Wien, 1951, Bd. VIII., Geburtshilfe 2-. Teil, S. 739
3. Baird Mc. L. and Podmore D.A.: "Intramuscular Irontherapie in Iron-Deficiency Anaemia", The Lancet, 6845:942, 1954/II
4. Beresford C.R. a.o.: "Local effects and mechanism of absorption of iron preparations administered intramuscularly" Brit. J., Pharmacol., 1957, 12:107
5. Capell D. F. a.o.: "A new hydrate-iron haematinic for intramuscular use", Brit. Med. J. 27. Nov., 1954, p. 1255
6. Cope E. a.o.: "Treatment of Iron-Deficiency-Anaemia", Brit. Med. Journ., Sept. 15; 1956, p. 638
7. Eikermann H.: "Älteres und Neues vom Eisenstoffwechsel," Medizin u. Pharmazie, Nr. 3, Schw. Ap. Ztg., 94 355-360, 1956
8. Evans L. a.o.: "Absorptions Studies on Radioactive Iron Dextran in Pregnancy", The Lancet, 1957, p. 1192-97
9. Goldwater L. J.: "A short History of Irontherapie", Annals of medical History, 1935, p. 261
10. Govan A.D.T. a. Scott J.M.: "Anaemia of Pregnancy treated with Intravenous Iron", The Lancet, 1. 367, 1951
11. Grimes A.J. a. Hutt M.: "Metabolism of Fe-Dextran-Complex in Human Subjects", Brit. Med. Journ., 9.11.57 p. 1077
12. Hagberg B.: "Studies on the plasma transport of iron"
 - a. The iron binding capacity of serum in infants and children.
 - b. Intravenous iron, its plasma transport, toxic reactions and use in Paediatrics.Acta paediatrica Suppl. 93, Uppsala 1953, 90, 2 S., S. 519-540, 56-82, 9 S.

13. Hansen R.: "Blutkrankheiten einschließlich Blutsenkung", aus Biologie und Pathologie des Weibes, ein Handbuch der Frauenheilkunde, herausgegeben von Americich u. Seitz, Berlin, Wien, 1954, Bd. VI, Gynäkologie, Teil 3, S. 456
14. Heilmeyer L. u. Kilching H.: "Zur Frage der Hämometereichung", Dt. Med. Wo. 76, 1951, 1074
15. Heilmeyer L.: "Die Eisenmangelanaemie", Med. Welt, 12, 4:138 1938
16. Heilmeyer L.: "Die Eisentherapie und ihre Grundlagen", 2. Aufl., Leipzig, 1944, S. 33
17. Heilmeyer L. u. Begemann H.: "Blut und Blutkrankheiten" in Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 2, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1951
18. Heilmeyer L. u. Waißbecker L.: "Funktion und Stoffwechsel der Schwermetalle", aus Handbuch der allg. Pathologie IV., 2, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1957
19. Jasinsky u. Roth O.: "Larvierte Eisenmangelanaemie", Basel, 1954
20. Jennison R.F. a. Ellis H.: "Intramuscular iron - a clinical trial in pregnancy", The Lancet, 6851; 1245, 1954/II
21. Kartchner a. Holmström: "The Treatment of Iron Deficiency Anemy of Pregnancy with Intravenous Iron", Amer. J. Obstet. Gynec., 60, 1288, 1950
22. Kehrer E.: "Die Anaemieformen in der Schwangerschaft", Zentralblatt für Gynaekologie, 80. Jahrg., 1958, Heft 4
23. Klopper a. Ventana: "Iron Metabolism in Pregnancy", Brit. med. J., ii. 1251, 1951
24. Linder A.: "Statische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Biologen, Basel 1945
25. Möller K.O.: "Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie", Basel-Stuttgart, 1958
26. Moeller J.: "Überempfindlichkeit gegen Dextran bei renalem Hochdruck", Dtsch. med. Wschr., c 1955, 561
27. Nissim J.A.: "Intravenous Administration of Iron", The Lancet, 6463:49 - 51, 1947/II
28. Nissim J.A.: "Toxic Reactions after intravenous sacharated Iron Oxide in Man," Brit. Medical Journ., 4858:352 - 356, 1954/I

29. Pfeifer L.: "Klinischer Beitrag zur Frage der intramuskulären Eisentherapie sideropenischer Schwangerschafts-anaemien", Die Medizinische, Nr. 5: 193-196, 1959
30. Pollycove M.: "Eisenstoffwechsel", Tannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 2. Aufl., 1957
31. Schäfer K.H.: "Regulation des Eisenstoffwechsels," Beiträge zur Forschung u. Klinik, bearbeitet von W. Keiderling, Stuttgart, 1959
32. Schulten W. u. Pribilla W.: "Eisentherapie", Eisenstoffwechsel, Beiträge zur Forschung u. Klinik, bearbeitet von W. Keiderling, Stuttgart, 1959
33. Schulten H.: "Krankheiten des Blutes", aus Lehrbuch der Inneren Medizin, herausgeb. von Dennig H., 4. Aufl. 1957, Stuttgart
34. Scott J.M.: "Intramuscular Iron Therapie in Anaemia of Pregnancy" - Two year survey -, Brit. Med. J., 4993:635, 1956/II
35. Setälä A.: "Studies on the Haemoglobin Values of the Blood and on Anaemia in the Population of the Kärkölä District", Ann. med. int., Fennia, 38, Suppl. 4, 1949
36. Skouge: "Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen," Oslo, 1939
37. Squire u.a.: "Dextran, its Properties and Use in Medicine", Oxford, Blackwell, 1955
38. Tysoe F.W. a. Lowenstein L.: "Blood Volume and Hematologic Studies in Pregnancy and the Puerperium", 1950 , Amer. J. Obstet. Gynec., 60, 1187
39. Vahlquist: "Das Serumeisen", Acta Paediatrica 28, 1941, Suppl. 5 Uppsala, 1941
- 40.: Vanotti A.: "Die Eisenfunktion der Zellhämine", Eisenstoffwechsel, Beiträge zur Forschung u. Klinik, bearbeitet von W. Keiderling, Stuttgart, 1959

41. Wöhler F., Heilmeyer L., Emerich D. u. Shi Ho Kang: "Zur Funktion des Ferritins bei der Eisenresorption" Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 230, S. 107 - 124, 1957
42. Wöhler F.: "Über das Depoteisen", Eisenstoffwechsel, Beiträge zur Forschung u. Klinik, bearbeitet von W. Keiderling, Stuttgart 1959
43. Zimmer P.: "Über den Eisenstoffwechsel", Die Pharmazie, 11, 12:767-770, 1956

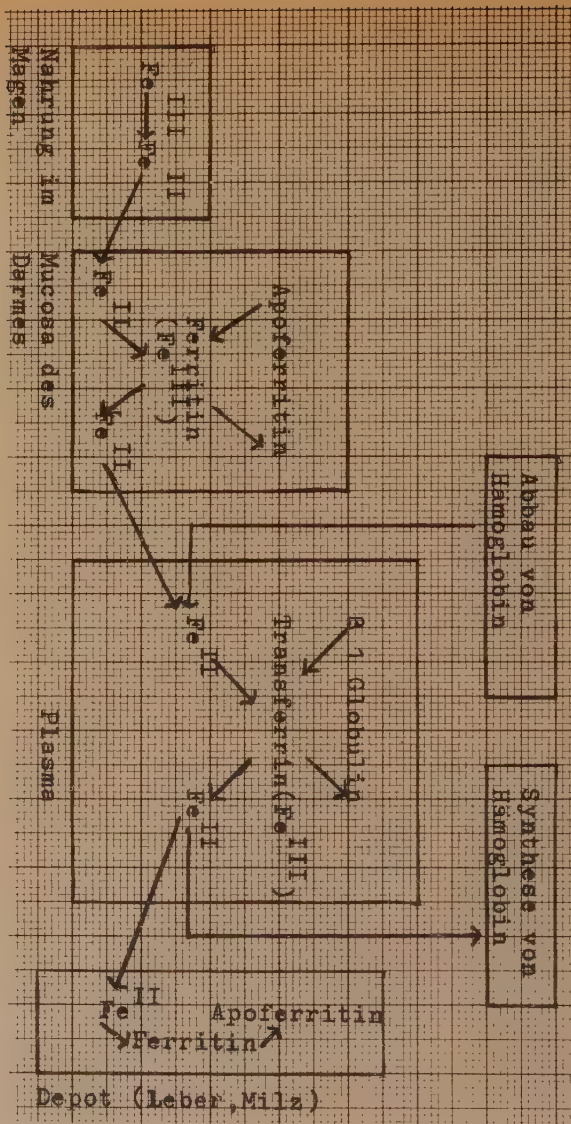


Abb. 1:
Schematische Darstellung von Resorption, Deponieren und Ausnützung des Eisens.
Nach Möller(25)

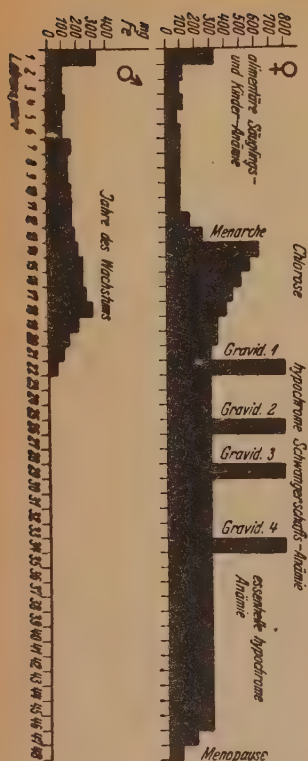
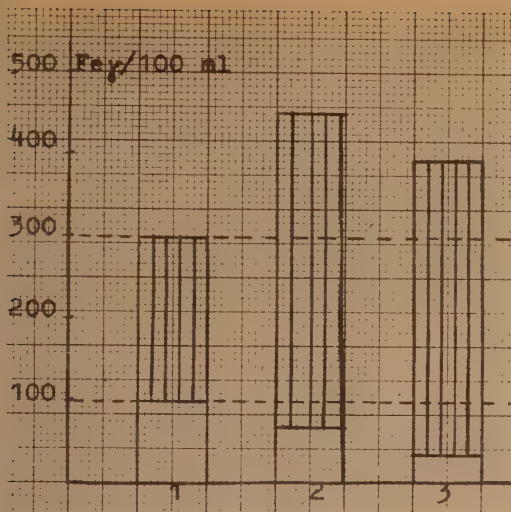


Abb. 2:
Berechneter Eisenbedarf bei Frau und Mann pro Jahr vom 1. - 48. Lebensjahr, aus: Heilmeyer, L. und Begemann, H.: Blut und Blutkrankheiten (17)



Serumeisen Latente Serumeisen-
bindungskapazität

Abb. 3:

Die Menge von Serumeisen in $\gamma/100$ ml und die Sättigungsgrenze in Bezug auf Eisen, ausgedrückt in $\gamma/100$ ml beim gesunden Menschen als auch bei solchen mit verändertem Eisenstoffwechsel. Nach Möller (25)

1. Verhältnis bei gesunden Personen
2. Im späteren Verlauf der Schwangerschaft
3. Sideropenie (z.B. nach schweren Blutungen)

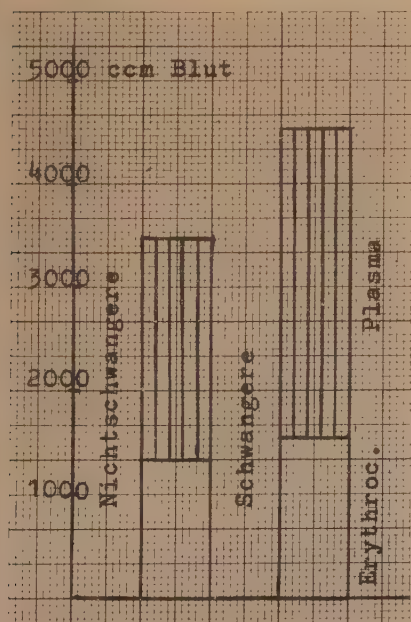


Abb. 4:

Die Zunahme der Blut und Plasmamenge in der Schwangerschaft im Vergleich zu den Blutwerten der Nichtgraviden. Nach Hansen (13)

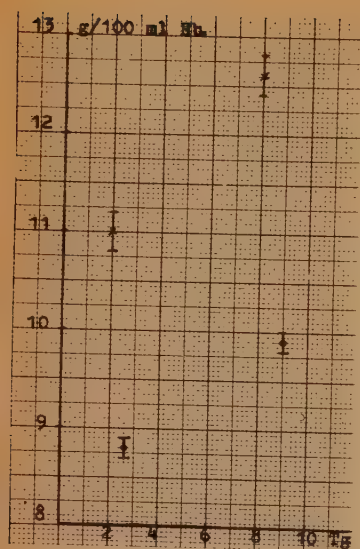


Abb. 5

X = 26 unbehandelte Vergleichs-
fälle

$$s\bar{X}_1 = \pm 0,2$$

$$s\bar{X}_2 = \pm 0,2$$

● = 100 eisenbehandelte Patientinnen

$$s\bar{X}_1 = \pm 0,1$$

$$s\bar{X}_2 = \pm 0,1$$

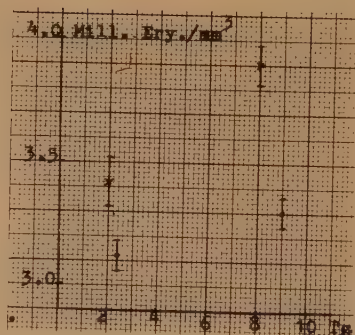


Abb. 6

X = 26 unbehandelte Vergleichsfälle

$$s\bar{X}_1 = \pm 0,095$$

$$s\bar{X}_2 = \pm 0,085$$

● = 68 eisenbehandelte Patientinnen

$$s\bar{X}_1 = \pm 0,059$$

$$s\bar{X}_2 = \pm 0,063$$

Abb. 7

X = 26 unbehandelte Vergleichsfälle

$$s\bar{X}_1 = \pm 1,0$$

$$s\bar{X}_2 = \pm 0,8$$

● = 68 eisenbehandelte Patientinnen

$$s\bar{X}_1 = \pm 0,5$$

$$s\bar{X}_2 = \pm 0,6$$

Tabelle 1

Zahl der Patientinnen	Hämoglobin- ausgangswerte	Erythrocyten- anstieg/100 mg Fe	Hämoglobin- anstieg/100 mg Fe
100 (alle)	6,0 - 10,9g/100 ml	0,042 Mill./mm ³	0,16 g/100 ml
14	10,0 - 10,9g/100 ml	0,013 Mill./mm ³	0,20 g/100 ml
36	9,0 - 9,9g/100 ml	0,051 Mill./mm ³	0,20 g/100 ml
25	8,0 - 8,9g/100 ml	0,029 Mill./mm ³	0,14 g/100 ml
22	7,0 - 7,9g/100 ml	0,083 Mill./mm ³	0,20 g/100 ml
3	6,0 - 6,9g/100 ml	0,035 Mill./mm ³	0,24 g/100 ml

Text s.S. 21

Tabelle 2

Zahl der Patientinnen		Erythrocyten- anstieg/100 mg Fe	Hämoglobin- anstieg/100 mg Fe
100 (alle)		0,042 Mill./mm ³	0,16 g/100 ml
35	Blutungsanamnese inclusiv der Patientinnen mit Transfusions- u. Infusionstherapie	0,049 Mill./mm ³	0,18 g/100 ml
65	Eisenmangel nach der Geburt festgestellt, keine Blutungsanamnese	0,051 Mill./mm ³	0,11 g/100 ml
9	Patientinnen mit zusätzlicher Transfusions- u. Infusionstherapie	0,032 Mill./mm ³	0,22 g/100 ml
7	Zwischeninfekte während der Eisentherapie	0,011 Mill./mm ³	0,19 g/100 ml
6	Therapie nur in der Schwangerschaft	0,056 Mill./mm ³	0,20 g/100 ml

Text s.S. 21

Herrn Professor Dr. W. Bickenbach bin ich zu Dank verpflichtet
für die Übernahme des Referates.

Ganz besonders aber möchte ich Herrn Professor Dr. G. Döring
danken für die Überlassung des Themas, für seinen Rat und
hilfreiche Kritik.

Den Farbwerken Hoechst sei gedankt für die freundliche Überlassung
des Präparates Myofer.

Lebenslauf

Am 14. Juni 1935 wurde ich als Tochter des Dipl. Ing. Friedrich Kienle und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Niens, in Bremerhaven geboren.

1941 wurde ich in Bremen in die Volksschule eingeschult,
1954 legte ich an der Charlotte-Paulsen-Schule in Hamburg-Wandsbek die Reifeprüfung ab. Dann besuchte ich auf besonderen Wunsch meiner Eltern einen einjährigen Handelskurs für Abiturientinnen an der Handels- und Wirtschaftsoberschule Hamburg, am Weidenstieg.

1955 begann ich an der Hamburger Universität das Medizinstudium.

1958 bestand ich im Frühjahr das Physikum in Tübingen. Es folgten 1 Semester in Wien und 5 weitere Semester in München.

1960 heiratete ich den Dr. med. Peter Barth.

1961 beendete ich im Juni mein Staatsexamen an der Universität München.

